FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

N° 424

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Paulette DESCHAMPS

née le 7 Novembre 1938, à PERIGUEUX (Dordogne)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

L'INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE AU COURS DE LA THERAPEUTIQUE ANTICOAGULANTE

A propos d'une observation du

Centre de Réanimation respiratoire de l'Hôpital Cl. Bernard

Président : M. P. MOLLARET, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544324_0029

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Paulette DESCHAMPS

née le 7 Novembre 1938, à PERIGUEUX (Dordogne)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

L'INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE AU COURS DE LA THERAPEUTIQUE ANTICOAGULANTE

A propos d'une observation du

Centre de Réanimation respiratoire de l'Hôpital Cl. Bernard

Président : M. P. MOLLARET, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) / GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (S.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) / GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), / LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), / Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père adoré, tant regretté, à qui je dois tout

En témoignage de ma profonde affection
et en reconnaissance des sacrifices
consentis

A ma soeur Bernadette, avec toute mon affection

A mes Parents adoptifs

en témoignage de ma profonde reconnaissance

A mon Frère

A ma Grand Mère
A ma Mère
A toute ma famille

A tous mes Amis

A Monsieur le Professeur MOLLARET

Professeur de clinique des Maladies Infectieuses
de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'hopital Claude Bernard
Chef de service à l'Institut Pasteur
Docteur en Sciences
Croix de Guerre

qui nous a autorisé à recueillir les éléments de cette thèse dans son service et nous a fait le grand honneur de la présider

En témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur V. DUPONT

A Monsieur le Professeur V. DUPONT,

Professeur Agrégé à la Faculte de Médecine de Paris,

En témoignage de ma reconnaissance
pour son enseignement clinique,
et mon admiration pour les qualités
dont il fait preuve dans l'exercice de
son art.

A Monsieur le Docteur POCIDALO

Directeur de Recherche à l'INSERM
Chef de laboratoire à la Faculté
Directeur de l'Unité de Recherche de
Réanimation respiratoire à l'hopital Claude Bernard

qui a eu l'extrême gentillesse
de nous inspirer le sujet de cette
thèse

En témoignage de notre cordial
respect et de notre admiration

A Monsieur le Professeur MONSALLIER
Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des hopitaux

qui nous a guidé dans notre travail et nous a fait bénéficier de sa grande espérience et de ses conseils

Nous le remercions de l'aide bienveillante qu'il nous a constamment apportée.

A nos Maîtres de l'Externat

Monsieur le Docteur Raymond BERNARD (in memoriam)
Monsieur le Docteur BENDA
Monsieur le Professeur MOUQUIN (in memoriam)
Monsieur le Professeur MOLLARET
Monsieur le Professeur MARCHAL
Monsieur le Professeur LACOMME
Monsieur le Docteur LANVIN
Monsieur le Professeur LELORIER
Monsieur le Professeur MORIN

que nous remercions ici de leur
enseignement bienveillant

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I - Historique

CHAPITRE II - Considérations étiologiques

I - l'âge et le sexe
II - la date de l'accident
III - La nature de la médication anticoagulante utilisée
IV - les circonstances étiologiques

CHAPITRE III - Etude clinique et biologique

observation personnelle
I-les signes cliniques - Discussion
II-Les signes biologiques - Discussion
III- Les éléments du diagnostic - Discussion

(Tableau récapitulatif des 22 observations connues)

CHAPITRE IV - Traitement et Evolution

I - rappel physio-pathologique
II - Méthodes thérapeutiques utilisées
III - Résultats (observation personnelle)

(Tableau des variations des signes biologiques sous traitement)photo

CHAPITRE V - Conclusions - Etiologique
- clinique
- biologique
- évolutive
- thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

L'insuffisance surrénale aigue (ISA) a été isolée cliniquement en 1899 par SERGENT et Léon BERNARD, chez des sujets qui avaient présenté des accidents brutaux et déconcertants, bien différents des symptômes addisoniens classiques, et chez lesquels l'autopsie avait parmis de découvrir une tuberculose bilatérale des capsules surrénales.

L'insuffisance surrénale aigue peut, en effet, ne constituer qu'un accident révélateur d'une insuffisance surrénale chronique demeurée jusqu'alors latente. Elle survient alors généralement à l'occasion d'un facteur intercurrent, infection, intoxication, traumatisme accidentel ou chirurgical même minime, qui viennent précipiter la déchéance du tissu surrénal restant.

Mais dans certains cas, l'insuffisance surrénale est réellement immédiate en rapport avec des lésions destructives brutales de glandes antérieurement saines, en particulier à l'occasion d'un accident vasculaire bilatéral, hémorragie ou thrombose des vaisseaux surrénaliens.

L'hemorragie bilatérale des surrénales survient le plus souvent au cours des septicémies, en particulier à méningocoque.

A ce propos il est intéressant de remarquer que la gravité dusyndrome de Waterhouse Friderichsen est due, moins à l'insuffisance cordicale qu'au choc endotoxémique qui complique la septicémie.

On a décrit d'autre part, des hémorragies cortico-surrénalienne, lors des traitements anticoagulants, étiologie rarissime mais réalisant une insuffisance endocrinienne aigue de haute gravité.

L'objet de cette thèse , à propos d'une observation exceptionnelle que nous avons eu la chance d'étudier au Centre de réanimation respiratoire de l'hopital Claude Bernard , dans le service de notre Maître le Professeur P. MOLLARET, est d'étudier de façon analytique nos documents personnels et les documents antérieurs décrits dans la littérature pour en dégager les conclusions qu'ils autorisent sur les divers plans, étiologique, clinique, biologique et thérapeutique.

H I S T O R I Q U E

La première observation est due à Verdonk, Hollandais (106), qui publie en 1947 le premier cas mortel d'ISA, par hémorragie des surrénales. Puis MERZ et AUFDERMAUR en 1952 (70), et MATHIEU, en 1955 (64) en France, rapportent chacun un cas. MOOLTEN en 1947 (76), puis DOMART et ses collaborateurs publient une observation en 1960 (29). En 1965, COURY THIBAULT et BOURDARIAS ont publié également un cas d'hématome bilatéral des surrénales (21).

Toutes ces observations concernent des cas mortels par collapsus brutal.

Par contre THORN, en 1956, et récemment DECOURT (24), PLANQUES (85),ont porté le diagnostic du vivant du malade, et par là même ont pu instituer un traitement substitutif adéquat permettant la survie du malade, et constatant à lointaine échéance le développement d'une insuffisance surrénale chronique. Ainsi, dans le cas de THORN (1956)il s'agissait d'un homme de 69 ans ayant subi une sympathectomie droite pour artérite des membres inférieurs traitée par l'héparine. Au 8ème jour après l'intervention, le malade devient somnolent, anorexique, puis comateux. Biologiquement, il existe une hypoglycémie (0,43g/l) une hyponatrémie (123 mEq/l), et une éosinophilie (108/mm3).

Grâce à un traitement immédiat et bien adapté, le malade a survécu. Donc, il semble que le diagnostic ait été surtout biologique, que le degré de l'I.S.A. sur le plan clinique ait été réduit à des troubles neurologiques. Il n'y a pas eu de collapsus ; le syndrome biologique était cependant net. Au point de vue thérapeutique, il ne semble pas y avoir eu de difficultés à équilibrer le malade.

Des études ultérieures de l'élimination, des corticoïdes urinaires, un test à l'ACTH, ont confirmé le diagnostic d'insuffisance surrénale.

J. DECOURT et collaborateurs (1960) ont attiré l'attention sur les hémorragies bilatérales des surrénales par anti-coagulant en publiant à la Société Médicale des Hopitaux de Paris, le cas d'une homme de 53 ans traité pour otosclérose qui a fait au 7 ème jour d'un traitement par l'héparine (500 mg/j), un collapsus brutal, collapsus qui fut rapidement rattaché à une insuffisance surrénale aigüe.

L'hormonothérapie substitutive assure une évolution favorable, puis tardivement on note l'apparition d'un syndrome clinique et biologique d'insuffisance surrénale chronique.

Il semble que le diagnostic précoce et la thérapeutique bien adaptée ont permis cette évolution favorable dans l'immédiat.

CHAPITRE II

CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES

Cette étude a porté sur l'observation du centre deréanimation de l'hôpital Claude Bernard et sur les 21 cas d'hématomes bilatéraux des surrénales imputables aux traitements anticoagulants recueillis dans la littérature.

1 - L'AGE ET LE SEXE

1°) - l'âge - l'âge moyen des malades est de 61 ans, avec des extrêmes allant de 52 à 72 ans. Aucun cas n'a été observé chez des sujets de moins de 50 ans.

2°) - le sexe - la répartition des malades en fonction du sexe s'établit ainsi :
- hommes : 17 cas
- femmes : 5 cas;

donc très nette prédominance pour le sexe masculin

II - Date de l'accident

La date de survenue de l'hemorragie surrénalienne par rapport au début du traitement anticoagulant se situe en moyenne le 8ème, 9ème jour avec des extrêmes allant de 6 à 16 jours (figure n° 1)

III - Médication anti-coagulante utilisée

La thérapeutique anticoagulante employée a été l'héparine

seule : 14 fois sur 22
l'héparine relayée plus ou moins rapidement par les anticoagulants oraux (Dicoumarol ou sintrom) : 8 fois.
La dose moyenne quotidienne d'héparine est de 320 mg la durée moyenne du traitement va de 7 à 9 jours, lorsque survient l'accident surrénalien.

IV - Circonstances étiologiques

La maladie causale responsable du traitement anticoagulant est variable (figure n° 2)

1°) - une insuffisance cardiaque globale avec embolie pulmonaire : 8 fois

2°) - un infarctus myocardique récent : 7 fois

3°) - une thrombo-phlébite d'un membre inférieur compliqué ou non d'embolie pulmonaire : 4 fois

4°) - une artérie chronique des membres inférieurs : 2 fois

5°) - une otosclérose : 1 fois

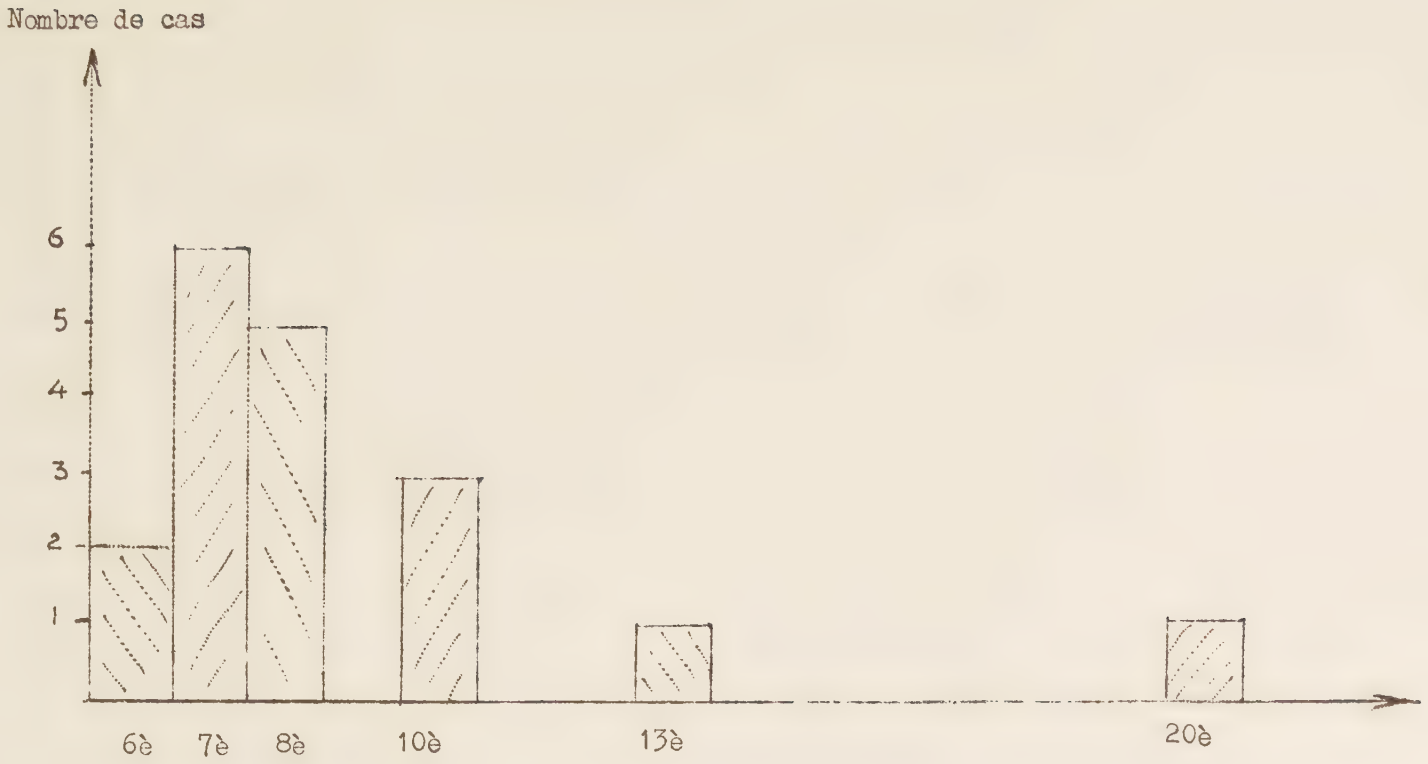


Figure N° 1 : DATE DE SURVENUE DE L'ACCIDENT
AU COURS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT.

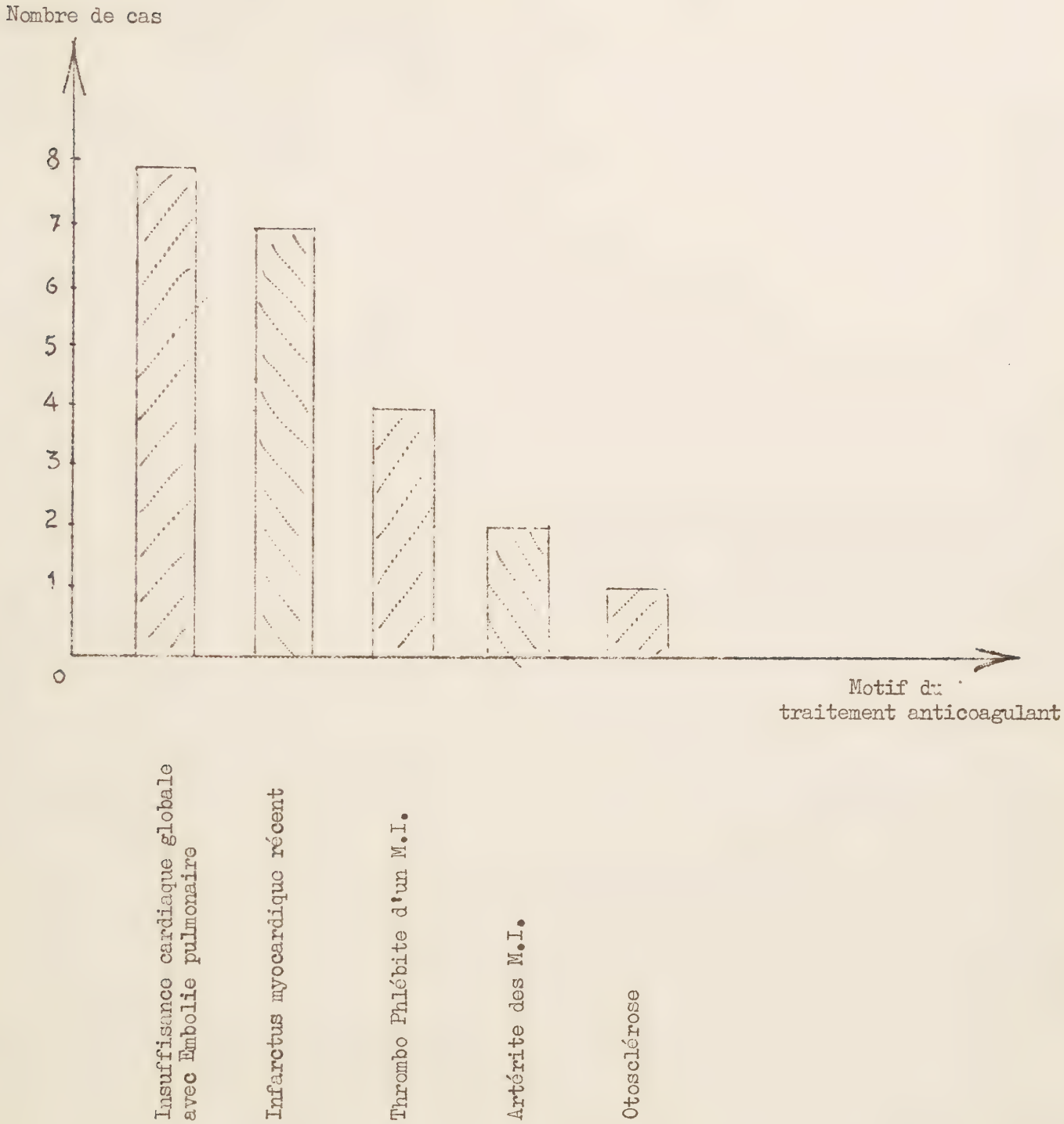


Figure N° 2 : Maladie causale à l'origine du traitement anticoagulant.

TABLEAU N° 1 * - RECAPITULATIF DES CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES

AUTEURS		SEXE et AGE	MALADIE CAUSALE RESPONSABLE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT					Thérapeutique anticoagulante utilisée Dose par jour	Date de survenue de l'accident
			Embolie pulmonaire	Infarctus du myocarde	Thrombo-phlébite des muscles inférieurs	Artérite chronique	Oto sclérose		
VERDONK	1947	♀ 69			+			H (300 mg)	10è jour
MERZ & AUFDERMAUR	1952	♀ 72			+			H (400 mg)	6è
MATHIEU & Coll.	1955	♂ 58		+				H	?
THORN & Coll.	1956	♂ 68				+		H	8è
MOOLTEN	1947	♂ 52		+				H (300 puis 500)	8è
CHOKAS	1958	♂ 55		+				D	13è
DECOURT & MICHARD	1960	♂ 53					+	H (500)	7è
DOMART	1960	♂ 70			+			H (400)+D(265)	17è
FRAGGE & Coll.	1960	♀ 69		+				H (400)+D(170)	7è
ARENDS	1961 A	♂ 69	+					H	7è
	B	♂ 68	+					H	?
	C	♂ 67	+					H	?
	D	♂ 66		+				H + S	10
	E	♀ 54	+					H + D	7è
LANSING	1961 1	♂ 63	+					H + D	220è
	2	♂ 61	+					H + D	8è
	3	♂ 66	+					H + D	7è
HARPER & Coll.		♀ 52			+			H	8è
KNIGHT	0	♂ 65		+				H	8è
COURY		♂ 55				+		H	6è
WIECKIEWITZ		♂ 55		+				H	7è
Notre observation		♂ 59			+			H	16è
TOTAL : 22 Observations		170 ♂ 5 ♀ Moyenne 61ans	7 cas	7 cas	5 cas	2cas	1 cas		8è 9è jour

* Ce tableau n°1 ainsi que le tableau n°2 ont été inspirés de l'excellent travail de M. le Professeur COURY & Coll. (21bis)

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
OBSERVATION PERSONNELLE

F. H...., homme de 59 ans, est hospitalisé au Centre de réanimation neuro-respiratoire, le 5 octobre 1964, pour une tétanos aigu généralisé, secondaire à une plaie sous-unhuéale, survenue le 30 septembre. Le trismus est apparu le troisième jour, la dysphagie le cinquième, et les paroxysmes le huitième jour après l'effraction cutanée. Tétanos grave nécessitant une trachéotomie dès l'admission dans le service, une ventilation artificielle 48 heures plus tard et d'emblée de fortes doses de barbituriques (jusqu'à 2,20 g de l'association phénobarbital-secobarbital) et de péthidine. En trois semaines environ, contractures et paroxysmes cèdent, la partie paraît gagnée, les sédatifs sont arrêtés.

Mais le 24 octobre, un cedème apparait au niveau des membres inférieurs, d'abord plus marquée à droite, puis à gauche. L'existence d'une phlébite est avérée et le malade traité par l'héparine à raison de 350 mg, puis au troisième jour 300 mg pro dic. L'évolution dès lors peut être envisagée en plusieurs phases :

1ère période : Brutalement le 10 novembre, alors que le malade était sous héparine et que son état paraissait satisfaisant, apparait un tableau clinique suraigu extrêmement préoccupant : hyper-

thermie à 40°, polynée avec cyanose et désadaptation du respirateur, douleurs abdominales, en particulier au niveau de l'hypocondre droit, distension abdominale et vomissements (qui font mettre en oeuvre une aspiration gastrique : 1200 ml dans les premières 24 heures), tachycardie à 150, fléchissement tensionnel de 15/9 à 10/6 puis chute brutale à 7/5.

Biologiquement il existe une hyponatrémie (127 mEq/1) déjà présente cinq jours plus tôt (130 mEq/1), une hypochlorémie (87,3 mEq/1) une hyperkaliémie discrète (5,1 mEq/1) tandis que les urines (1700 ml/24h) contiennent 150 mEq/24h de Na, et 46 mEq/24h de K soit un rapport Na/K : 3

Sur le plan diagnostic, on discute une embolie pulmonaire, une complication infectieuse pulmonaire, un processus infectieux de l'étage sous diaphragmatique pour retenir, provisoirement celui de choc toxinique fortement suggéré par le tableau clinique.

2ème période : Le 11 novembre, le malade est traité pour "un choc toxinique" par des antibiotiques, une transfusion (1000ml) de l'hydrocortisone (350mg dans 2500 de soluté glucosé en perfusion) et des analeptiques circulatoires. En 24 heures, on observe une amélioration partielle. Le 12 novembre au matin : la température est normale, la T.A. à 13,5 de maxima sans analeptiques, le pouls à peine supérieur à 100 ; les douleurs abdominales ont cédé ; le météorisme est moins important et l'aspiration gastrique ne ramène que 750ml/24h.

Pourtant le tableau clinique n'est pas entièrement satisfaisant : déshydratation extra-cellulaire et hyperhydratation cellulaire avec torpeur voisine du coma ; diurèse faible (800/24h) hyperazotémie à 13,5g/1 , urée uninaire basse, faisant craindre unehéphropathie tubulo-interstitielle.

Sur le plan humoral, l'hyponatrémie (132 mEq/1) l'hyperkaliémie (6,1 mEq/1) l'élévation de l'hématocrite de 39 à 45%, la fuite urinaire de Na de la période précédente, font évoquer une

insuffisance cortico-surrénale.

3ème période : ainsi, le 12 novembre; dans l'après-midi dès que les résultats des examens humoraux sont connus, on effectue une réhydratation massive (3500ml, puis 4500 ml le lendemain) avec des fortes doses de ClNa (589 puis 273 mEq de Na) tandis que l'on continue à apporter 175 mg puis 100 mg d'hydrocortisone (le 12 et 13 novembre, respectivement)
Le 14 novembre, l'amélioration est évidente, conscience normale, température normale, T.A. revenue aux chiffres habituels, hydratation très améliorée, météorisme diminuée, natrémie à 139,1 mEq kaliémie à 5 mEq/1 : diurèse supérieure de 2 000 ml/24h, tandis que l'urée uninaire se relève (21,50/1) et que l'azotémie baisse (0,55/1). La natiurie est très faible et la kaliurie élevée (rapport Na/K 0,18)

4ème période : La survenue d'une hématémèse importante de sang rouge fait arrêter l'héparine et l'hydrocortisone le 15, 16 et 17 novembre. Des fortes doses de sel (307 à 376 mEq de Na) et d'importantes quantités de liquides (4500 à 5500 ml/24h) sont maintenues.

Malgré cette thérapeutique la situation se dégrade de nouveau. Le 18 novembre : malade redevenu comateux : cyanosé, désadapté du respirateur, température à 39°8 : gonflement de la face, des mains et des membres inférieurs (oedème plus accentué)langue épaisse, sécrétions glandulaires abondantes; T.A. basse avec diminution de la diurèse. Les résultats humoraux font réapparaître, aggraves, les anomalies de la première phase : hyponatrémie (111 mEq/1) hypochlorémie (81,7mEq) hémoconcentration, natriurie massive (243 mEq de Na, le 17) chute de la concentration uréique urinaire (23g/1)

5ème période : Le 18 novembre on reprend le traitement par le cortisol (575mg puis 300,200; et 150mg les jours suivants) auquel on ajoute de la désoxycorticostérone (10, 15 puis 20 mg par jour) De fortes quantités de ClNa (410 puis 275 mEq/jour) et d'eau (4500 puis 3000 ml) y sont associées: Très vite la diurèse s'élève, tandis que l'état clinique se transforme : disparition de l'aspect succulent des téguments, et de l'hypersécrétion glandulaire, réapparition de la conscience : apyrexie, T.A. stable. En quatre jours, la natrémie se normalise, tandis que la natriurie diminue, le rapport Na/K urinaire tombe à 0,41 à 0,92.

Evolution ultérieure

Cette thérapeutique substitutive a permis de faire franchir à ce malade deux épisodes pathologiques graves :

une septicémie à staphylocoque doré, consécutive à la pose d'un cathéter, ayant guéri par l'association méthicilline-kanamycine :
une bactériémie à levures; également due à l'introduction d'un cathéter (saphène droite)

Pourtant, ultérieurement alors que le malade paraissait bien équilibré, une atteinte rénale avec fortes pertes de sel a entraîné en quelques semaines une évolution léthale, malgré un traitement hormonal substitutif correct, mais devenu totalement inefficace. La kanamycine prescirté antérieurement et une infection urinaire persistante nous ont paru responsables de ce tableau de néphropathie interstitielle grave. Aucune vérification anatomique n'a pu être effectuée.

LES SIGNES CLINIQUES
DISCUSSION

Le tableau clinique décrit dans notre observation est très comparable au syndrome d'insuffisance surrénale aigue décrit dès 1898 par E. SERGENT et L. BERNARD survenant, soit comme première manifestation, soit au cours de l'évolution d'une insuffisance lente à l'occasion d'une erreur thérapeutique d'une maladie infectieuse, d'un choc même minime. Ce syndrome associé de façon brutale.

- Des troubles digestif, habituellement au premier plan avec des douleurs abdominales aigues, sources d'erreur diagnostic quand elles viennent inaugurer l'insuffisance surrénale aigue.

- Des manifestations cardio-vasculaires; la tension artérielle est imprenable, pouls rapide : ce collapsus veineux posera de sérieux problèmes au moment de la perfusion salvatrice.

- Des signes nerveux variables mais constants centrés par l'adynamie aigue caractéristique.

L'évolution est extrêmement rapide en l'absence de traitement efficace, laconscience s'abolit, la mort survient dans le collapsus.

Ce syndrome d'insuffisance surrénale aigue magistralement décrit par SERGENT et BERNARD est parfaitement retrouvé dans

les observations d'insuffisance surrénale aigue dues au traitement anticoagulant (fig. 3)

1 :-Les douleurs abdominales pratiquement constantes sont presque toujours le symptome le plus précoce. Elles débutent parfois en une zone précise de l'abdomen : au niveau de l'épigastre dans 2 cas (CHOKAS, LAWSING), dans la région sous-costale gauche dans 5 cas (ARENDS, HARPER, MOOLTER, LAWSING, COURY), dans l'hypocondre droit (notre observation) puis se généralisent. Ailleurs elles sont d'emblée diffuses (ARENDS, KNIGHT, MATHIEU, DECOURT). Il s'agit de douleurs violentes, continues, avec quelques accalmies, elles résistent à l'atropine.

2 :-Les troubles digestifs par leur fréquente association aux douleurs abdominales réalisent un véritable tableau chirurgical. Les vomissements sont notés dans toutes les observations. Le météorisme est constant en général modéré.
Dans notre cas, l'association météorisme et vomissements ont fait mettre en oeuvre une aspiration gastrique qui a ramené 1200 ml dans les 24 premières heures. Ce météorisme peut s'accompagner d'un arrêt franc des matières et des gaz ou au contraire être précédé par une diarrhée transitoire jamais sanglante (FRAGGE, KNIGHT, MOOLTEN).

A l'examen on ne retrouve jamais de défense pariétale, parfois un hypocondre légèrement sensible (KNIGHT) ou un angle costo-lombaire douloureux. Mais il n'a jamais été palpé de masse lombaire. Les radiographies sans préparation de l'abdomen montrent des images aériques de l'iléus paralytiques mais pas de niveaux liquides. Il n'y a pas de pneumopéritoine.

3 :-Le collapsus est l'élément dominant et sévère, résistant aux vasopresseurs les plus puissants.

- tantôt précédé de près par les douleurs abdominales (COURY), notre observation

- tantôt apparaissant d'emblée. Il peut même résumer toute la symptomatologie (DOMART)

les observations d'insuffisance surrénale aigue dues au traitement anticoagulant (fig. 3)

1 :-Les douleurs abdominales pratiquement constantes sont presque toujours le symptome le plus précoce. Elles débutent parfois en une zone précise de l'abdomen : au niveau de l'épigastre dans 2 cas (CHOKAS, LAWSING), dans la région sous-costale gauche dans 5 cas (ARENDS, HARPER, MOOLTER, LAWSING, COURY), dans l'hypocondre droit (notre observation) puis se généralisent. Ailleurs elles sont d'emblée diffuses (ARENDS, KNIGHT, MATHIEU, DECOURT). Il s'agit de douleurs violentes, continues, avec quelques accalmies, elles résistent à l'atropine.

2 :-Les troubles digestifs par leur fréquente association aux douleurs abdominales réalisent un véritable tableau chirurgical. Les vomissements sont notés dans toutes les observations. Le météorisme est constant en général modéré.
Dans notre cas, l'association météorisme et vomissements ont fait mettre en oeuvre une aspiration gastrique qui a ramené 1200 ml dans les 24 premières heures. Ce météorisme peut s'accompagner d'un arrêt franc des matières et des gaz ou au contraire être précédé par une diarrhée transitoire jamais sanglante (FRAGGE, KNIGHT, MOOLTEN).

A l'examen on ne retrouve jamais de défense pariétale, parfois un hypocondre légèrement sensible (KNIGHT) ou un angle costo-lombaire douloureux. Mais il n'a jamais été palpé de masse lombaire. Les radiographies sans préparation de l'abdomen montrent des images aériques de l'iléus paralytiques mais pas de niveaux liquides. Il n'y a pas de pneumopéritoine.

3 :-Le collapsus est l'élément dominant et sévère, résistant aux vasopresseurs les plus puissants.

- tantôt précédé de près par les douleurs abdominales (COURY), notre observation

- tantôt apparaissant d'emblée. Il peut même résumer toute la symptomatologie (DOMART)

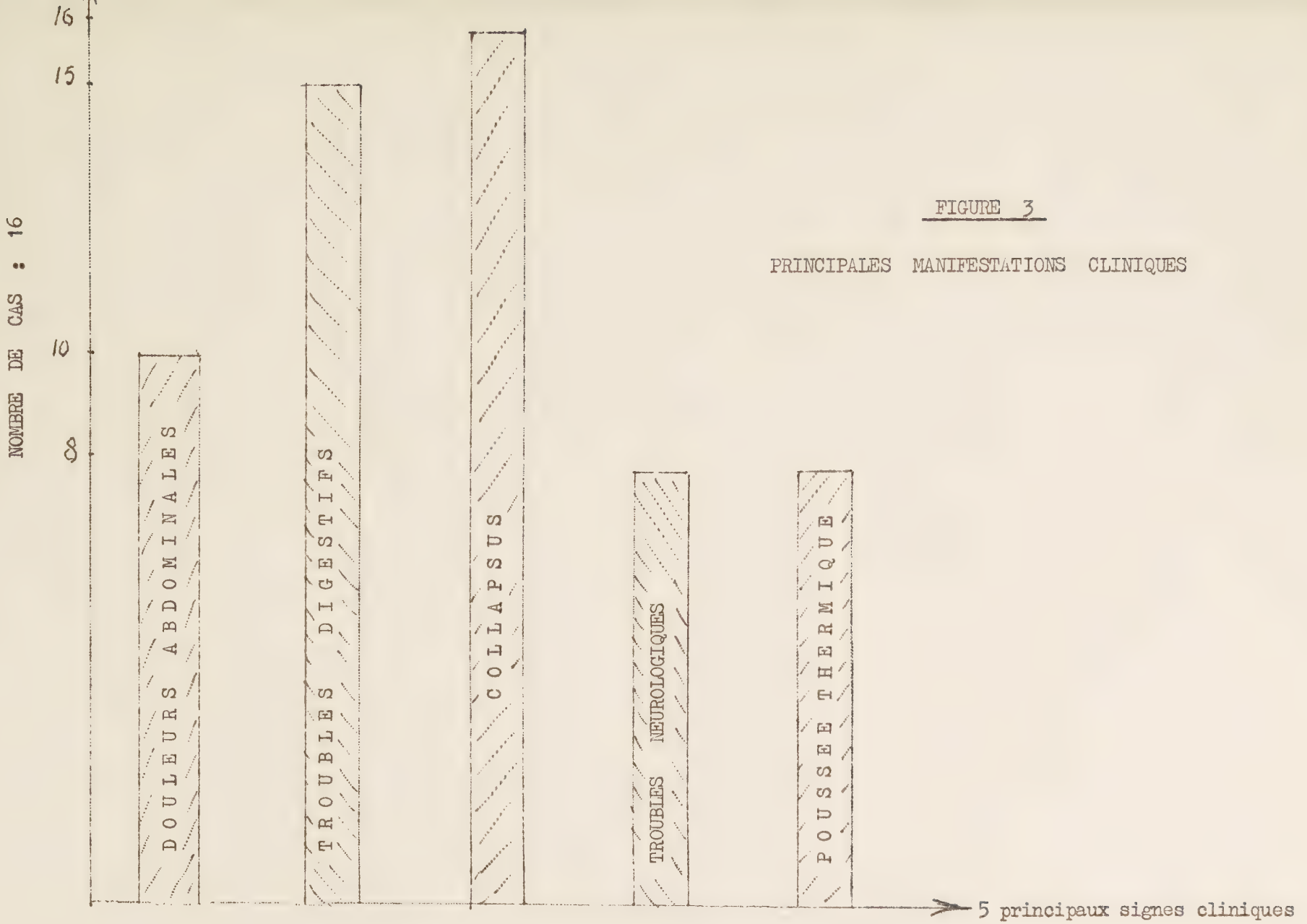


FIGURE 3

PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES

- la chute de la T.A. est toujours importante (7/5 dans notre observation)

Fait remarquable, les vasopresseurs les plus puissants tels que la néosynéphine ou la noradrénaline sont inefficaces alors que l'on observe un relèvement transitoire mais net de la pression artérielle sous l'effet de simples perfusions de sérum salé (FRAGGE)

Dans notre observation, sous l'effet de la perfusion d'hydrocortisone la tension artérielle est remonté à 13,5 sans analeptique (2-ème période), tandis que l'hydrocortisone est continuée sous l'effet de fortes doses de ClNa, la tension est remontée à son chiffre habituel 15/9

4 :-Les signes neurologiques sont variables mais ils ont été signalés dans plusieurs observations. Il peut s'agir de: convulsions, ou de crises toniques, (LANSING, MEIZ - observation n° 1); de signes méningés (LAWSING - observation n° 1); de troubles psychiques ont été signalés par DECOURT, MOOLTEN, CHOKAS Dans notre observation nous avons observé (2ème période) une torpeur voisine du coma.

5 :-On retiendra enfin, malgré leur inconstance,
- une poussée thermique à 38° 38°5 (DECOURT, MERZ, FRAGGE, KNIGHT, LANSING, HARPER, COUK). Dans notre observation, la poussée thermique a été plus importante : 40°

- Une hyperleucocytose à polynucléaires qui peut même précéder la montée thermique (KNIGHT) et l'absence de toute manifestation hémorragique apparente.

LES SIGNES BIOLOGIQUES

DISCUSSION

Ils traduisent le syndrome humoral de l'insuffisance cortico-surrénale. Ce syndrome est la base du diagnostic positif de l'insuffisance surrénale aigue qu'il importe de poser le plus rapidement possible.

Trois signes fondamentaux peuvent être mis en évidence dans les délais assez rapides :

- l'hyponatrémie et l'hypochlorémie plasmatique.

Le taux moyen de l'hyponatrémie est de 123 mEq

- l'hyperkaliémie
- une modification capitale des éléments figurés concerne le taux des éosinophiles circulant, qui est remarqueblement élevé (100 et plus /mm3) contrastant avec l'état clinique de haute gravité.
- d'autres signes biologiques sont moins importants du point de vue diagnostic et variables : ce sont l'hypoglycémie, l'hyperazotémie, et l'acidose.

Si importants que soient ces signes biologiques pour le diagnostic et l'évolution sous traitement, on n'attendra pas les résultats de laboratoire pour instituer une thérapeutique correcte.

Les dosages hormonaux affirment certes le diagnostic d'insuffisance surrénale aigue, mais les résultats sont trop tardifs. Trois observations, avant le nôtre, ont fait état du dosage

des stéroïdes urinaires dont les taux sont effondrés (THORN, DECOURT, HARPER)

Dans l'observation de DECOURT le taux des 17 est de 4,4mg/24h, celui des 17OH à 1,5mg/l

Dans celle de HARPER les 17 sont à zéro, tandis que les 17OH sont à 0,5mg/l

Dans notre observation, nous nous sommes attachés à faire ressortir les éléments essentiels de ce syndrome biologique qui permettent un diagnostic précoce.

a) - <u>au premier plan les répercussions hydro-électrolytiques.</u>

1°) - l'hyponatrémie dont le taux moyen est de 123 mEq associé à une hypochlorémie plasmatique.

2°) - l'hyperkaliémie dont le taux moyen est de 7 mEq avec rapport Na/K plasmatique abaissé (30) et persistance d'une natriurie importante avec rapport Na/K urinaire élevé. Cette fuite urinaire du Na est particulièrement significative chez un malade déshydraté ou présentant une hyponatrémie notable.

L'étude systématique des bilans montre clairement le déficit de la balance sodique.

Ce bilan sodé négatif est responsable :

- d'une part, de la diminution du capital sodé dans les milieux extra-cellulaires et secondairement d'une déshydratation extra-cellulaire.

- d'autre part, d'une hypo-osmolalité extra-cellulaire et secondairement d'une hyperhydratation intra-cellulaire.

Ces deux processus sont associés au cours de ces insuffisances cortico-surrénaliennes complètes et sont responsables du tableau habituellement suraigu de déshydratation extra-cellulaire avec hyperhydratation cellulaire, réalisant sur le plan cellulaire un véritable syndrome d'intoxication par l'eau.

b)Confirmation fondamentale bien que plus tardive les dosages hormonaux apportent la preuve de l'insuffisance surrénale.

Les dosages hormonaux dans notre observation se sont révélés rapidement effondrés.

Le dosage des stéroïdes urinaires montre des taux effondrés :

17 cétostéroïdes : 1,5mg/24h (normalement 10 à 20)
17 O.H. : 0,90 mg/24h (normalement 3 à 7 mg)
le dosage de l'aldostérone 16 (normalement de 1à 10/24h)
le dosage de la coritsone libre 326/1 (normalement 80 à 150 /1)

Quant à l'hyperazotémie, d'origine extra-rénale l'association hyperazotémie et hyperazoturie est très caractéristique de l'I.S.A. Mais au cours du collapsus par hypovolhémie extrême l'azoturie peut s'effondrer et ecclipser la nature extra-rénale primitive de l'azotémie.

Quant à l'hypoglycémie notre malade étant sous perfusion de glucosé elle n'a pu être mise en évidence.

III.- LES ELEMENTS DE DIAGNOSTIC

DISCUSSION

Les problèmes diagnosctic résultent surtout de la prédominance relative ou presque exclusive de l'un des éléments de la forme complète. Les formes à prédominance digestive, avec diarrhée et vomissements évoquent une intoxication aigue ou un syndrome dysentérique.

L'association dojleurs abdominales, syndrome pseudo-occlusif survenant chez un sujet aux anticcagulants peut certes appartenir en propre à l'insuffisance surrénale aigue, nous l'avons v , mais peut-être due à la coexistence d'un syndrome péritonéal a gu.

Ces formes pseudo-péritonéales, pseudo-appendiculaires avaient déjà été décrites par SERGENT dans le cadre de la maladie d'Addison. Le diagnostic est très difficile avec celui de perforation digestive: De toute façon, c'est le traitement du collapsus qu'il faut pratiquer d'abord avant de faire une laparotomie si cette dernière est indiquée. Les instants ainsi gagnés peuvent permettre de compléter les éléments du diagnostic. En effet, nous l'avons vu dans un délai rapide les dosages de la natrémie de la natriurie et de la kaliémie seront obtenus.

Dans certains cas,cependant, la laparotomie exploratrice a été pratiquée. MEYNE (71) cite le cas d'une femme traitée par les anticoagulants et chez qui la persistance de douleurs abdominales et la non extériorisation d'une hémorragie intestinale ont entraîné une laparotomie qui a montré des suffusions hémorragique de l'estomac, du grêle, du colon, du mésentère.
HAFNER (42) ABAZA et REBUT parviennent aux mêmes conclusions : BACHRACH et THORNER (9), CHANOT et VICNARD (19), rapportent d'authentiques nécroses hémorragiques du grêle ou du duodénum.

Les formes à prédominance nerveuse peuvent faire discuter une encéphalopathie, un délire, une méningite. Les problèmes diagnostiques seront d'autant plus ardus que ces signes seront isolés et révélateurs.

Les formes cardio-vasculaires, avec collapsus intense, posent le problème d'une embolie pulmonaire, ce, d'autant qu'il survient chez un sujet alité porteur d'une phlébite des membres inférieurs.

L'association d'une température à 40° avec polypnée et cyanose, de douleurs abdominales avec vomissements, d'une tachycardie avec collapsus brutal à 7/5, peut faire évoquer un choc toxinique au cours d'une septicémie.

Quoiqu'il en soit les examens biologiques systématiques menés de pair avec le traitement symptomatique, viendront redresser le diagnostic devant l'hyponatrémie supérieure à 135 mEq/l., l'hy-

perkalémie (supérieure à 6 mEq/l) et la fuite urinaire importante du sodium urinaire.

AUTEURS	PRINCIPALES MANIFESTATIONS DE L'ICSA										Evolution lointaine	Anatomie pathologique
	Cliniques					Biologiques						
	Douleurs abdominales	Troubles digestifs	Collapsus LV	Troubles neurologiq.	Poussée thermique	Hyponatremie	Hyperazotémie	Hypoglycémie	Eosinophilie	Effondrement des stéroïdes urinaires		
VERDONK		+	+									Surrénales hémorragiques
MERTZ		+	+	+	+							Suffusions hémorragiques diffuses
MATHIEU		+	+	+								
THORN		+	+	+	+	123 mEq		+	+	+	Survie	
MOOLTEN	+	+	+	+								Hémorragie massive bilatérale
CHOKAS	+	+	+	+								
DECOURT	+	+	+	+	+				+	+	Survie	
DOMART			+									Hémorragie massive bilatérale
FRAGGI		+	+		+							
ARENDS	+	+	+									
LANSING	+	+	+	+	+							
HARPER	+	+	+		+					+	Survie	
KNIGHT	+	+	+		+							
WIECKEWITZ		+	+									
COURY	+	+	+	+	+	122			+			Volumineux hématome des deux surrénales
Notre observation	+	+	+	+	+	127 111				+		

N° 2 .- TABLEAU RECAPITULATIONS DES 22 OBSERVATIONS CONNUES

TRAITEMENT ET EVOLUTION IV

I - Rappel physiopathologique.

Le traitement bien codifié est basé sur la physiopathologie de l'insuffisance surrénale.

Nous ferons un rappel de cette physiopathologie indispensable pour la compréhension de la thérapeutique.

- Les troubles du métabolisme hydro-électrolytique résultent de la carence aigue en minéralo-corticoïdesaldostérone) et en glucocorticoïdes (avant tout hydrocortisone).

Les minéralo-cortisoïdes et, avant tout l'aldost"rone sont responsable de la perte sodique.

La fuite sodée réalise un diabète salin.

- Expérimentalement, dès 1933, R.F. LOEB signale que la surrénalectomie entraine une natriurie importante, une hyponatrémie et une hyperkaliémie; ces constatations furent dès lors à l'origine de la prescription symptomatique de chlorure de sodium.

Chez l'homme, la nutriurie atteint des chiffres inférieurs à 135 mAq au cours des insuffisances surrénales aigues. La natiurie est faible en valeur absolue : la balance sodique est négative de 10 à 30 mEq/J en moyenne chez l'addisonien. Ceci s'explique par le fait que l'Aldostérone intervient peu dans la réabsorption tubulaire active du sodium.

En effet sur les 23 000 mEq de Na filtrés quotidiennement par le flomérule, 22 850 sont réabsorbés activement sans intervention minérale corticoïdes. Donc la réabsorption liée à l'aldostérone ne représence que 40 à 60 mEq soit 0,21 % de la quantité totale réabsorbée. Cependant la perte de sel liée au déficit en aldostérone est grave car : sa répétition aboutit à un bilan sodique constamment négatif, ce qui entraîne une diminution du sodium échangeable : le capital sodique est abaissé et par ailleurs cette perte sodique se poursuit malgré la diminution des apports. L'insuffisance surrénale a perdu ses facultés d'adaptation, d'ajustement de la balance sodique aux besoins.

Il n'existe plus de volant de régulation

La perte de sodium d'origine rénale est constamment corrigée chez l'homme insuffisant surrénal, pour des doses d'aldostérone allant de 500 à 1000 /24h par voie parentérale et par des doses à peine supérieures par voie orale. Comme la réabsorption tubulaire distale du sodium (Na) se fait en échange de l'excrétion d'un potassium (K^+), ainsi que d'ions H^+ et $NH4^+$, l'aldostérone corrige en même temps l'hyperkaliémie.

Expérimentalement et cliniquement, la surrénalectomie ou l'insuffisance cortico surrénalienne entrainent une diminution du flux plasmatique rénal (30% environ chez l'animal) et le taux de filtration glomérulaire (de 30 à 50%). Le flux plasmatique rénal est corrigé après l'administration de chlorure de sodium, et dépend essentiellement de la masse sanguine. La chute de la filtration glomérulaire ne lui est pas strictement parallèle, et parait en majeure partie liée aux glyco corticoïdes.

L'hyperazotémie signalée dans les ICS est liée à ces perturbations rénales qui sont qu'un début purement fonctionnelles avant tout circulatoires.

L'action des gluco corticoïdes sur le tube distal.

En 1957 G. RAIZ et ses collaborateurs avait sérieusement étudiée les effet de l'hydrocortisone et de la cortisone sur l'élimination de l'eau. Un sujet en surcharge hydrique constante est soumise à des doses importantes de cortisone et d'hydrocortisone, ils constatent que le flux urinaire augmente considérablement et que ceci n'est pas influencé par l'apport ou l'excrétion rénale du sodium.

L'augmentation de l'excrétion de l'eau s'accompagne habituellement mais non obligatoirement d'une lègère augmentation de l'excrétion sodée.

L'augmentation de la filtration glomérulaire observée n'est pas parallèle à l'élévation du flux urinaire. On a essayé d'expliquer cette augmentation de la clearance de l'eau libre soit par une modification de la perméabilité de l'épithélium tubulaire de l'eau, soit par une redistribution des solutés entre les segments proximal et distal du tube.

En fait récemment des arguments qui paraissent décisifs ont été avancés par C.R. KLEEMAN, J.W. CZACKES et R. CUTTER (1964) en faveur de l'action "permissive" des gluco corticoïdes sur le segment distal du néphron. C'est-à-dire que l'imperméabilité maximale de ce segment à l'eau en l'absence d'hormone anti diurétique ne pourraît être obtenue que par la présence d'une certaine quantité de gluco corticoïdes. Cette démonstration paraît d'autant plus solides qu'elle est fondée sur une détermination précise et sensible de l'hormone anti diurétique.

Ces dosages ont été faits sur des sujets en insuffisance surrénale primitive ou secondaire et sur des animaux surrénalectomisés après arr^t du traitement substitutif, par suppression des liquides à des temps convenables avant l'expérience. Une charge d'eau massive est réalisée et entretenue. On constate que le taux d'hormone anti diurétique normal avant l'épreuve, tombe à zéro après

charge liquidienne en 100 minutes environ, et cela malgré une antidiurèse importante dont témoignent des urines peu abondantes et de forte osmolité. Par contre moins d'une heure après l'injection d'hydrocortisone, la diurèse reprend, l'osmolalité baisse, l'antidiurèse disparait.

L'hyperhydratation cellulaire est fonction de la baisse de l'osmolalité dans les milieux extra-cellulaires,due en première approximation à l'hyponatrémie. Il se crée un gradient d'osmolalité, en faveur du secteur cellulaire. Il se produit un transfert d'eau des milieux extra-cellulaires vers les cellules selon la loi d'iso osmolalité. Cette hyperhydratation cellulaire est responsable des vomissements qui aggravent encore le déficit hydro-électrolytique. Il peut en résulter, nous l'avons vu, un syndrome aigu d'intoxication par l'eau, associant céphalée, perte de conscience, crises convulsives et mort.

La correction de l'hypoosmolalité plasmatique par l'hydrocortisone et la désoxycortisone entraîne la régression de ces troubles, si elle est assez précoce.

Le collapsus circulatoire aigu constant est fonction de la diminution de la volémise par déshydratation extra-cellulaire, elle-même secondaire au déficit du capital sodique de ce compartiment. La diminution de la masse sanguine est responsable de la diminution du retour du sang veineux mêlé au coeur droit, ce qui entraîne selon la loi de STARLING une baisse du débit cardiaque. Une microcardie est observée. Elle régresse sous désoxycorticostérone (pour certains la micro-cardie serait due à la diminution de la masse sanguine et la déshydratation dy myocarde avec perte globale du potassium.)

On insiste sur le fait remarquable que le collapsus résiste aux analytiques cardio-vasculaires habituels, noradrénaline, néosyphine, en l'absence d'aldostérone ou de doca. Ceci serait non seulement dû à l'hypovolhémie aigue, mais à des effets vasculaires propres des minéralo corticoïdes.

Dans la détermination de ce collapsus LICHWITZ et PARLIER font jouer un rôle à la paralysie de la vaso motricité artériolaire qui pourrait résulter du déficit non en DOCA (désoxycorticostérone) mais en Cortisone.

Enfin il n'est pas exclu que dans formes ou prédomine le collapsus il existe un déficit associé de la médullo-surrénale.

- L'hypoglycémie : elle s'explique simplement par la carence des glucocorticoïdes accésoirement de l'adrénaline.

- La mort subite : elle ne s'explique pas clairement. CARBERA et ses collaborateurs ont montré qu'elle pouvait être indépendante du déficit surrénal glandulaire. Elle pourrait résulter d'un mécanisme nerveux, réflexe suivant une ancienne théorie nerveuse d'Alezais et Arnaud.

Cachera retient cette pathogénie d'un réflexe mortel vagal à point de départ solaire, favorisé par la défience en adrénaline. Récemment la possibilité d'un mécanisme nouveau a été démontré ; cette mort subite serait due à l'action cardiaque de l'hyperkaliémie si importante dans les insuffisances surrénales aiguës.

Le traitement aura donc pour but de corriger les troubles hydro-électrolytiques, de combattre le collapsus et de réaliser la substitution hormonale immédiate.

II - Les méthodes thérapeutiques.

Il est nécessaire d'installer une perfusion intra-veineuse. Il sera préférable d'installer un catteter de manière à assurer un gros débit :

On perfusera : avant tout et simultanément du sérum glucosé à 5%, du sérum salé hypertonique. Il est impossible de fixer un débit et une dose. Ce sera dans chaque cas à la demande et généralement très vite : ½ litre à 1 litre par heure au début et 4 à 6 litres dans les 24 premières heures.

Dès les premières heures passées quand le collapsus est

en voie de régression une surveillance biologique précise s'impose, surtout si le malade est simultanément traité par D.O.C.A. un risque d'oedème pulmonaire est possible.

De même, en cas de réhydratation trop rapide et trop massive, l'hyperkaliémie peut être remplacée par une hypokaliémie également nocive.

Dans les premières heures, mais de façon moins urgente du sang ou du plasma (250 cm3) peuvent être utilisés.

L'hormonothérapie massive, d'action immédiate associera

- l'hydrocortisone sous forme d'hémissucinate en perfusion 100 mg par heure au début puis à dose dégressive avec relais ensuite par la cortisone. I.M.. La désoxycorticostérone est également indispensable : 20 à 30 mg d'emblée par voie I.V. puis par la suite 10 mg par 24 heures en moyenne.

Signalons la possibilité d'utiliser par voie I.V. des d'aldostérone aux doses de 500 à 1000 g puis à dose dégressive.

III - LES RESULTATS

Faute de thérapeutique assez précoce et bien conduite l'évolution de l'insuffisance surrénale aigue est constamment mortelle. Ce fut le cas dans 18 des 21 observations que nous avons colligées. A l'opposé, si le traitement hormonal est institué à temps on observe une amélioration spectaculaire, véritable test diagnostic. (THORN - DECOURT)

En moins de 24 heures le malade renait à la vie. Les signes d'alarme disparaissent les doses d'attaque seront pourtant maintenues 2 à 3 jours encore puis progressivement ramenées aux doses d'équilibration. Dans notre observation la survie de notre malade, a été due à l'application d'un traitement symptomatologique assez rapidement mis en oeuvre.L'analyse de l'évolution sous traitement de votre malade est particulièrement

En effet, dès la seconde période notre malade traité pour "choc toxinique" devait recevoir 350 mg d'hydrocortisone dans 2500 de soluté glucosé en perfusion. Sous l'influence de l'hydrocortisone seule le tableau clinique s'améliore, la fièvre disparait les signes digestifs cessent mais la déshydratation extra-cellulaire persiste. Sur le plan métabolique la balance sodique devient positive tandis que la balance hydrique subit l'évolution inverse. Mais les apports de sels et d'eau ont été insuffisants : la déshudratation extra-cellulaire et l'hyponatrémie sont insuffisamment corrigées.

3ème période : La mise en oeuvre d'une réhydratation massive avec fortes doses de ClNa associée à la poursuite du traitement cortisonique corrige presque complètement le tableau clinique et biologique. Dès le premier jour de cette période le bilan sodique est extrêmement positif plus de 600 mEq.

La balance hydrique est à peu près équilibrée si l'on tient compte des pertes non mesurables. Du fait du transfert d'eau du secteur cellulaire au LEC, l'hyperhydratation endo-cellulaire et la déshydratation extra-cellulaire se corrigent parallèlement.

4ème période : l'arrêt de l'hydrocortisone et (de l'héparine) à la suite d'une hemorragie gastrique entraine rapidement une nouvelle aggravation. Un syndrome très net d'intoxication par l'eau (hyperhydratation cellulaire) s'installe : gonflement de la face des mains, de la langue, hypersécrétion salivaire et tranchéobronchique : état comateux, tandis que les signes d'hypovolhémie avec tendance au collapsus sont nets. Du point de vue métabolique, l'arrêt de l'hydrocortisone entraine dans les 24 premières heures un bilan sodique négatif. Des doses considérables de sel s'avèrent incapables de maintenir une natrémie normale. A l'opposé le bilan hydrique devient rapidement positif, aboutissant au syndrome clinique d'intoxication par l'eau.

5ème période : le 18 novembre un traitement substitutif complet est entrepris, associant hydrocortisone et désoxycorticostérone. Dès son institution le bilan sodique redevient très positif (+ 450 mEq le Ier jour) tandis que le bilan hydrique se montre

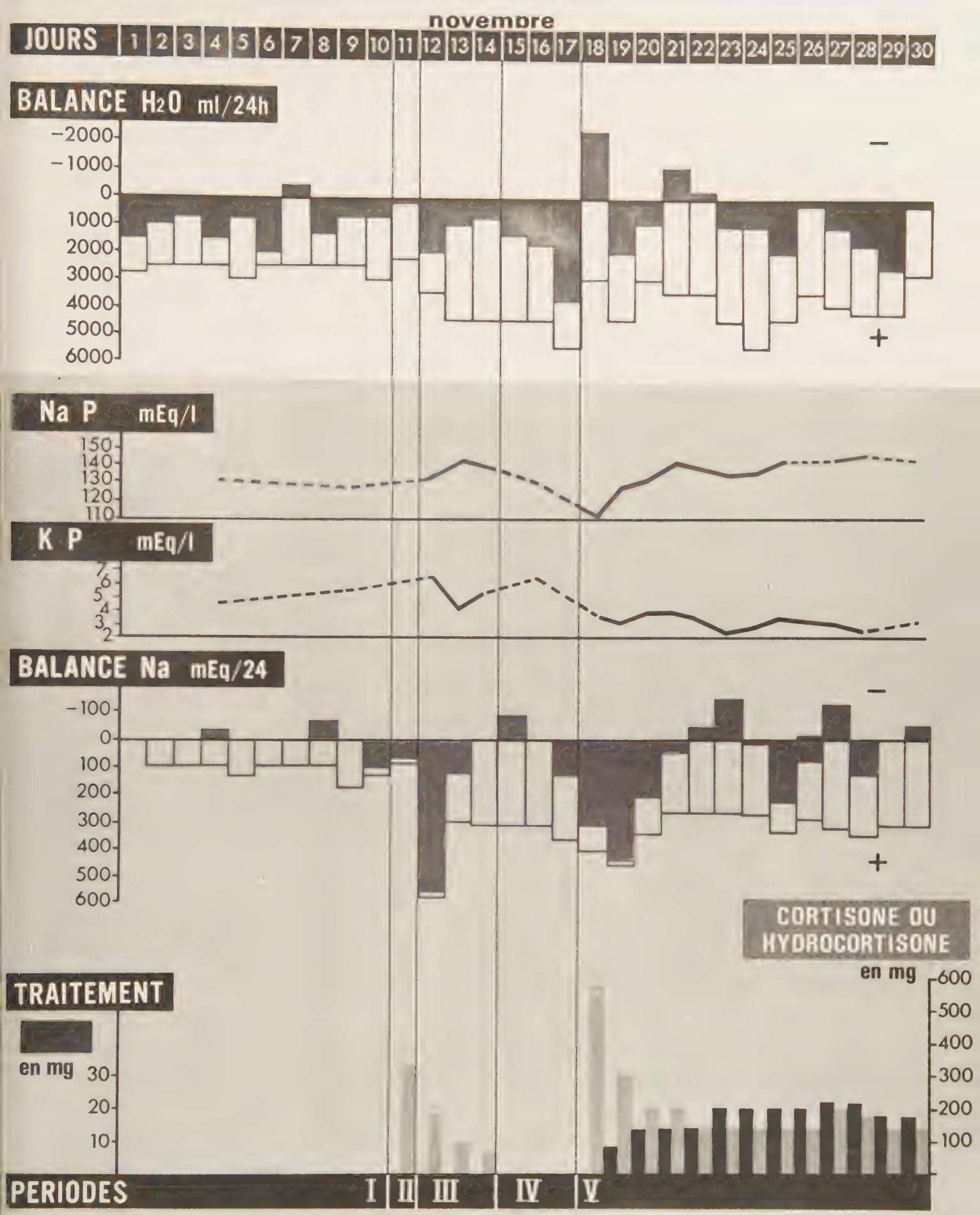
fortement négatif (- 250 ml) témoignant du caractère très positif de la cléarance de l'eau libre.

Ultérieurement la diminution des doses d'hydrocortisone et l'augmentation des doses de D.O.C. permettent un équilibre relativement satisfaisant des balances hydriques et sodiques.

L'amélioration clinique suit rapidement la normalisation des balances hydroélectrolytiques, le collapsus circulatoire disparait et le syndrome d'intoxication s'estompe progressivement. Ultérieurement l'évolution a été rapidement mortelle malgré un traitement substitutif convenable du fait d'une néphropathie interstitielle apparue secondairement.

Répétons les résultats spectaculaires du traitement fait en urgence qui a pour but d'apporter les éléments vitaux : eau, sel, et les hormones qui en régissent le métabolisme. Avec l'association cortisone-désoxycorticostérone des insuffisancessurrénales aigues doivent être jugulées. Ce succès est remarquable si l'on se remémore qu'en l'absence de traitement hormonal ces épisodes étaient constamment mortels.

Voir ci-après le Tableau des variations biologiques sous traitement.


novembre
JOURS
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
BALANCE H2O ml/24h
−2000
−1000
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
−
+
Na P mEq/l
150
140
130
120
110
K P mEq/l
7
6
5
4
3
2
BALANCE Na mEq/24
−100
0
100
200
300
400
500
600
−
+
CORTISONE OU HYDROCORTISONE
en mg
600
500
400
300
200
100
TRAITEMENT
en mg
30
20
10
PERIODES
I
II
III
IV
V

C O N C L U S I O N S

De l'étude de notre observation et des cas étudiés dans la littérature se dégagent les conclusions suivantes.

I- CONCLUSIONS ETIOLOGIQUES

La thérapeutique anticoagulante apparait comme la cause déclenchante constante.

L'accident survient en moyenne vers le 7ème, 8ème, jour avec des extrêmes allant du 6ème au 16ème jour. L'héparine intervient seule 13 fois sur 21, l'héparine relayée plus ou moins rapidement par les anticoagulants oraux (dicoumarol ou sintron) 8fois sur 21.

La prédominance étiologique incontestable de l'héparinothérapie explique, en partie, l'absence habituelle d'accidentsurrénalien dans les séries de traitement anticoagulants oraux. En ce qui concerne la dose d'héparine, il est remarquable d'observer que l'accident survient en règle générale en dehors de tout surdosage : en effet, la dose moyenne quotidienne d'héparine est de 320 mg avec des posologies extrêmes allant de 300 à 500 mg.

Ces faits permettant de penser que si le traitement anticoagulant représente l'élément déclanchant le plus évident, il n'intervient pas seul et l'on a invoqué pour expliquer la survenue de telles hémorragies pour des doses modérées l'existence de facteurs organiques (anomalies vasculaires acquises ou même congénitales), voire l'existence de facteurs fonctionnels (vaso-dilatation des sinusoides secondaires au stress d'une maladie aigue.)

II - CONCLUSIONS CLINIQUES

Le tableau d'insufficance surrénale aigue réalisé ne se distingue en rien de celui entrainé par les autres étiologies d'insuffisance surrénale aigue (poussée aigue chez l'addisonien, thrombose des systèmes veineux surrénaliens, traumatisme).

Il comporte :

a) les douleurs abdominales (10 cas sur 22)

b) les troubles digestifs (15 cas sur 22)

c) le collapsus

d) les signes neurologiques (8 cas sur 22)

e) une poussée thermique (8 cas sur 22)

et l'on retrouve là les signes isolés cliniquement pour la première fois par SERGENT en 1898.

III - CONCLUSIONS BIOLOGIQUES

a) Au premier plan se situent les répercussions hydro-électrolytiques, éléments d'alarme essentiels.

1°) hyponatrénie (taux moyen de 123 mEq), associé à une hypochlorémie.

2°) hyperkaliémie (taux moyen 6

avec rapport Na/K plasmatique abaissé (inférieur à 30) et persistance d'une natriurie importante avec rapport NA/K urinaire élévé.

L'étude systématique des bilans montre clairement le déficit de la balance sodique.

Ce bilan sodé négatif est responsable :

- d'une part, de la diminution du capital sodé dans les milieux extracellulaires et secondairement d'une déshydratation extra-cellulaire.

- d'autre part, d'une hypoosmolalité extra-cellulaire et secondairement d'une hyperhydratation intra-cellulaire.

Ces deux processus sont associés au cours de ces insuffisance corticosurrénaliennes complètes et sont responsables du

tableau habituellement suraigu de déshydratation extra-cellulaires avec hyperhydratation cellulaire.

b) Confirmation fondamentale bien que plus tardive les dosages hormonaux apportent la preuve de l'insuffisance surrénale.

Le dosage hormonal urinaire de notre observation montre des taux effondrés.

- 17 cétostéroides :1,5mg:24h (normalement 10 à 20)
- 17 O.H. : 0,90 mg/24h (normalement 3 à 7mg)
- aldostérone : 18 (normalement 1 à 10 g/24h)
- cortisone libre : 32 g/l

Ces résultats imposent une thérapeutique hormonale substitutive pour corriger l'hyponatrémie et les signes associés.

IV - CONCLUSIONS EVOLUTIVES

L'évolution est constamment mortelle si une thérapeutique substitutive n'est pas appliquée dans les plus brefs délais.

Il en fut ainsi dans 18 des 22 observation, que nous avons colligées.

C'est dire l'extrême gravité de l'affection livrée à elle même.

A l'opposé si le traitement hormonal est institué à temps, on observe une amélioration spectaculaire, véritable test diagnostique.

Dans notre observation, la survie du malade a été due à l'application d'un traitement symptomatique assez rapidement mis en oeuvre, le diagnostic étiologique véritable n'ayant été fait que secondairement.

V - CONCLUSIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement de l'insuffisance surrénale aigue par hémorragies des surrénales comme celui de toutes les I.C.S. aigues qu'elles qu'en soit la cause, est une grande urgence médicale.

Il faut à la fois :

- combattre le collapsus
- corriger les désordres hydroélectrolytiques
- et assurer une substitution hormonale convenable.

Il est nécessaire :

- d'installer immédiatement une perfusion I.V. susceptible de réaliser un gros débit, on fera passer rapidement un soluté glucosé à 5% enrichi de ClNa hypertonique.

On peut être amené à passer I litre/heure au début et 4 à 6 litres dans les 24 premières heures. La quantité de sel est souvent très élevé (34,5g lors de la première rééquilibration de notre malade).

Le risque d'oedème pulmonaire ne doit pas être négligé surtout si le malade est traité simultanément par la D.O.C.

Le PLASMA et le SANG peuvent être utilisés dans les premières heures pour corriger le collapsus, en effet il serait illusoire d'emplayer la néosymphyne ou la noradrénaline.

L'hormonothérapie associera les gluco-corticoides et les minéralo-corticoides.

Les glucocorticoides sous forme d'hémissucinate, d'hydrocortisone par voie I.V. d'emblée 100 mg par heure au début puis à dose régressive.

La D.O.C. est également indispensable 20 à 30 mg dans les premières 24 heures puis par la suite 10 mg/24h en moyenne.

Le traitement substitutif sera adopté à chaque cas, la prescription simultanée des deux hormones restant indispensables.

Seul ce traitement symptomatologique associé à une hormonothérapie précoce et intense peut transformer un pronostic redoutable. Ultérieurement le traitement substitutif pendant toute la vie du malade sera adapté aux circonstances.

Vu le Président de Thèse :

Professeur P. MOLLARET

Vu le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ABAZA A. et REBUT A.M. : Accidents abdominaux aigus pseudo-occlusifs de la thérapeutique anticoagulante. *Presse Méd.*, **70**, 1622, 1962.

2. ALLOT E.N. et SKELTON M.O. : Increased adrenocortical activity associated with malignant disease. *Lancet*, **2**, 278, 1960.

3. ALTSCHULE M.D. : Adrenal apoplexy following electronarcosis therapy (in psychotic). *New Eng. J. Med.*, **253**, 191, 1955.

4. ALTSCHULE M.D. : Adrenal apoplexy in man of 72, following idiopathic thrombophlebitis of the adrenal veins. *Am. J. Med. Sc.*, **198**, 17, 1939.

5. ANSON B.J., CAUDWELL E.W., PICK J.W. et BEATON L.C. : Blood supply of the kidney suprarenal gland and associated structures. *Surg. Gynec. and Obst.*, **84**, 313, 1947.

6. ARENDS A. : Bijnierblœding. *Ned. T. Geneesk.*, **105**, 1073, 1961.

7. ARNAUD F. : Les hémorragies des capsules surrénales. *Arch. Gén. Méd.*, **4**, 5, 1900.

8. ARNOLD G., RICHER A.G. et LEPORE J.J. : Suprarenal hemorrhage in pregnancy : report of a case with review of literature. *New Eng. J. Med.*, **240**, 1040, 1949.

9. BACHRACH W.H. et THORNER M.C. : Hemorrhagic enteropathy complicating myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **11**, 89, 1963.

10. BARSOUM H. : Adrenal apoplexy. *Brit. Med. J.*, **2**, 972, 1936.

11. BEAUMONT J.L., MAURICE P., ROGOWSKI M. et LENÈGRE J. : Accidents du traitement anticoagulant. *Sem. Hôp. Paris*, **28**, 1932, 1952.

12. BERNARD J. et BEAUMONT J.L. : Accidents hémorragiques provoqués par les anticoagulants. *Sem. Thérapeutique*, **37**, 1, 12, 1961.

13. BERNARD A. : Les syndromes rétro-péritonéaux aigus. *Sem. Hôp. Paris*, **44**, 1920, 1961.

14. BERTE S.J. : Spontaneous adrenal hemorrhage in the adult : literature review and report of two cases. *Ann. Int. Med.*, **38**, 28, 1953.

15. BOYLES P.W., NICHOL E.S. : Troubles de la coagulation chez des patients soumis à un traitement anticoagulant prolongé. *Circulation*, **20**, 675, 1959.

16. CASTLEMAN B. et TOWNE V.W. : Case records of the Massachussetts General Hospital (case nº 43231). *New Eng. J. Med.*, **256**, 1107, 1957.

17. BURNETT C.W.F. : Suprarenal hemorrhage and pregnancy. *Lancet*, **1**, 249, 1948.

18. CHAFFA F. *Contribution à l'étude de la surrénale sénile.* Thèse, Paris, 1958, nº 766.

19. CHALNOT P. et VICHARD Ph. : Une complication du traitement anticoagulant : l'infarctus intestinal par hématome mésentérique. *Presse Méd.*, **70**, 2654, 1962.

20. CHOKAS W.V. : Bilateral adrenal hemorrhage complicating dicoumarol therapy for myocardial infarction. *Am. J. Med.*, **24**, 454, 1958.

21. CONNELL W.F. et MAYER G.A. : Abdominal complications of anticoagulant therapy. *Circulation*, **22**, 735, 1960.

21bis. COURY et Coll. : Hématome bilatéral des capsules surrénales. Coeur et Médecine interne. 15.IV.1965.

22. CURRIE A.B. et NAYAK S.T. : Adrenal apoplexy — a case report. *Brit. Med. J.*, nº 5171, 483, 1960.

23. DAMON L.A. : Bilateral suprarenal hemorrhage in epileptic. *Psychiat. Quart.*, **6**, 438, 1932.

24. DECOURT J. et MICHARD J.P. : Insuffisance surrénale aiguë puis chronique, installée brutalement au cours d'un traitement par l'héparine. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **76**, 422, 1960.

25. DELARUE J., CHOMETTE G., PINAUDEAU Y., ABÉLANET R. et MONSAINGEON A. : Les lésions viscérales des grands brûlés. Étude anatomopathologique de 50 cas de brûlures mortelles. *Ann. d'Anato. Pathol.*, **7**, 53, 1962.

26. DEWHURST : The syndrome of suprarenal haemorrhage in the adult with a report of 4 cases in association with pregnancy. *Brit. Med. J.*, **2**, 22, 1951.

27. DIMITROV-CHRISTOV I. *Les accidents hémorragiques au niveau des surrènales.* Thèse, Paris, 1961, nº 341

28. DODDS G.H. : Necrosis of liver and bilateral massive suprarenal hemorrhage in puerperium. *Brit. Med. J.*, **1**, 769, 1945.

29. DOMART A., WOLFROMM R. et HAZARD J. : Une cause exceptionnelle d'insuffisance surrénale : Hémorragie bilatérale des capsules surrénales au cours du traitement anticoagulant. *Presse Méd.*, **69**, 489, 1961.

30. DUMONT M. : Hémorragies surrénales du nouveau-né. *Presse Méd.*, **67**, 126, 1959.

31. ENGEL E. *Réaction du cortex surrénal aux agressions aiguës en clinique.* Thèse, Genève, 1958, nº 2575.

32. FARR C.F. et SEMSROTH K. : Suprarenal hemorrhage. *Arch. Surg.*, **15**, 627, 1937.

33. FORSSMAN O., HANSSON C. et JENSEN C.C. : Adrenal function in coronary thrombosis. *Acta Med. Scandinavia*, **142**, 441, 1952.

34. FRAGGE R.G., BERSTEIN L. et BELL J. : Fatal « Waterhouse-Friderichsen syndrome » due to Dicoumarol. *Ann. Int. Med.*, **52**, 923, 1960.

35. GAVRIKOV N.A. : Insuffisance surrénale aiguë par apoplexie surrénalienne. *Klin. Med.*, **39**, 138, 1961.

36. GILLEPSIE H.L. et MCPHAIL J.L. : Pregnancy complicated by hemorrhagic adrenal cyst. *Obst. Gynec.*, **20**, 539, 1962.

37. GILSTON A. : Adrenal haemorrhage after open heart surgery : a report of two cases. *Brit. Med. J.*, 5302, 2, 1962.

38. GODFREY L.W. : Hepatic hydatid cyst causing suprarenal haemorrhage. *Brit. Med. J.*, **1**, 181, 1947.

39. GREENE R.C. : Spontaneous idiopathic bilateral adrenal apoplexy associated with hypertension. *J.A.M.A.*, **152**, 133, 1953.

40. Guernelli N. et Londei D. : Considerazioni patogenetiche sull' apoplessia surrenalica « spontanea ». *Bull. Sci. Med.*, 133, 313, 1961.

41. Guichard A., Cabanne F. et Tommasi M. : Aspect histologique des surrénales dans l'hypertension artérielle et l'artérite des membres inférieurs. *Ann. d'Anatom. Pathol.*, **7**, 133, 1962.

42. Hafner C.D., Krause R.J. et Strasser E.S. : Anticoagulant ileus. *J.A.M.A.*, **182**, 947, 1962.

43. Hall E.M. et Hemken L. : The adrenal glands : a clinical and pathological study. *Arch. Int. Med.*, **58**, 448, 1936.

44. Harper J.R., Ginn W.M. et Taylor W.J. : Bilateral hemorrhage. A complication of anticoagulant therapy. *Am. J. Med.*, 32, 984, 1962.

45. Harris R.I. : Fatal burn : death due to hemorrhage into the suprarenal capsule and to hemorrhage from a duodenum ulcer. *Brit. J. Surg.*, **16**, 677, 1929.

46. Holub D.A. et Katz F.H. : A possible etiologic link between Cushing's syndrome and visceral malignancy. *Clin. Res.*, **9**, 194, 1961.

47. Jarvis J.L. et Seaman W.B. : Idiopathic adrenal calcifications in infants and children. *Am. J. Rœntgenol.*, **82**, 510, 1959.

48. Jaques L.B. : Spontaneous hemorrhage with anticoagulants. *Circulation*, **25**, 130, 1962.

49. Keele D.V. et Keele K.V. : Syndrome of hemorrhagic suprarenal infarction. *Brit. Med. J.*, **2**, 687, 1942.

50. Kirkeby K. et Paudal B. : The eosinophil count in the diagnosis and prognosis of myocardial infarction. *Acta Med. Scandin.*, **168**, 1, 21, 1960.

51. Knight L.L. et Valentine E.K. : Spontaneous bilateral adrenal hemorrhage; report of a case occurring during heparin therapy. *J.A.M.A.*, **182**, 1312, 1962.

52. Kuschke H.J. et Schneider K.W. : Die sympathico-adrenale Reaktion beim Herzinfarkt. *A. Kreislanfforsch*, **49**, 261, 1960.

53. Lansing P.F. : Adrenal hemorrhage associated with dicoumarol therapy. *J. Maine. Med. Ass.*, **52**, 207, 1961.

54. Lavenson R.S. : Acute insufficiency of suprarenals. *Arch. Int. Med.*, **2**, 62, 1908,

55. Lavkner J.R. : Adrenal hemorrhage in monocytic leukemia. *Glasgow M.J.*, **28**, 366, 1947.

56. Leone G.E. : Spontaneous hemorrhage into the suprarenals (Adrenal apoplexy). *Ann. Int. Med.*, **14**, 2137, 1941.

57. Lohmeyer C., Husselmann H., Bansi H.W. et Fretwurst : Bedentung und Anwendung des Adrenocorticotropen Hormones (A.C.T.H.) in der Klinik. *Deutsch. Med. Wchnschr.*, **75**, 1129, 1958.

58. Mac Gillivray I. : Acute suprarenal insufficiency occurring in pregnancy. *Brit. Med. J.*, **2**, 212, 1951.

59. McLaughlin G.W. : The curling ulcer : study of intestinal ulceration associated with suprarenal damage. *Arch. Surg.*, **27**, 490, 1933.

60. Malek R., Gascheau-Morin et Léger L. : Lésions kystiques des glandes surrénales. *Presse Méd.*, **68**, 1017, 1960.

61. Marquézy R.A. : Le syndrome malin au cours des maladies infectieuses. *Rev. Prat.*, **8**, 3447, 1958.

62. Massias Ch. et Tran Van Bang : Surrénalites hémorragiques. *Ann. Méd.*, **49**, 555, 1948.

63. Matet S. *Accidents du traitement anticoagulant au cours des affections coronaires.* Thèse, Paris, 1956, nº 591.

64. Mathieu L., Rémy M., Pernot C., Metz J. et Lagarde R. : Les accidents et incidents non hémorragiques de l'héparinothérapie. *Presse Méd.*, **63**, 1023, 1955.

65. May Ch. D. : Circulatory failure (shock) in fulminans meningococcal infection. *Pediatrics*, **25**, 316, 1960.

66. McDougal R. et Schlueter S. : Adrenal apoplexy. *Surgery*, **39**, 844, 1956.

67. McMillan R.L. : Adrenal apoplexy associated with hypertension. *Lancet*, **1**, 177, 1947.

68. Mayer G.A. et Connel W.F. : Control of anticoagulant therapy by the standard clotting-time in 1 000 consecutive cases. *Circulation*, **20**, 738, 1959.

69. Meador C., Liddle G.W., Esland D. et coll. : Cause of Cushing syndrome in patients with tumors arising from « non endocrine » tissue. *J. Clin. Endocrinol.*, **22**, 693, 1962.

70. Merz R.W. et Aufdermaur A. : Nebennieren Apoplexie bei Heparinnerabreichung. *Schweiz. Med. Woch.*, 82, 590, 1952.

71. Meyne N.G. : Acute abdominal symptoms due to overdose of anticoagulants. *Med. T. Geneesk.*, **105**, 1035, 1961.

72. Michaux J. et Marsset H. : Un cas d'hémorragie des surrénales. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **47**, 161, 1923.

73. Miller A. : Adrenal apoplexy : a report of two cases. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **53**, 345, 1960.

74. Millischer E. *Accidents hémorragiques du traitement anticoagulant.* Thèse, Paris, 1953-1954, nº 158.

75. Mounissens G. *Accidents du traitement anticoagulant.* Thèse, Bordeaux, 1957, nº 286.

76. Moolten S.E. : Symetrical hemorrhagic necrosis of adrenal glands complicating coronary thrombosis : case report with discussion of possible role of corticotrophin and heparin. *J. Mount Sinaï Hosp.*, **24**, 1042, 1957.

77. Mustard J.F. et Murphy A.M. : Dicoumarol therapy, platelet clumping and clotting tests. *Circulation*, **20**, 743, 1959.

78. Nelson Th. E. : Effect of Dicoumarol on blood vascular integrity in the rabbit. *Circulation Res.*, **8**, 889, 1960.

79. Nils, Buch H. et Thamdrup E. : Suprarenal haemorrhage in newly born infants, with special reference to the diagnostic significance of the clinical symptoms. *Danish Med. Bull.*, **8**, 97, 1961.

80. Owen G.D. et Coleman P.N. : Spontaneous adrenal hemorrhage in ulcerative colitis. *Brit. Med. J.*, **1**, 88, 1955.

81. Parker T.G. et Sommers S.C. : Adrenal cortical hyperplasia accompanying cancer. *Arch. Surg.*, **72**, 495, 1956.

82. Pastor B.H., Resnick M.E. et Rodman Th.: Serious hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *J.A.M.A.*, **180**, 747, 1962.

83. Pearl F. et Brunn H. : Bilateral suprarenal apoplexy. *Surg. Gynec. Obst.*, **47**, 393, 1928.

84. Peterson W.F. et Goldzieher J. : Adrenal hemorrhage in pregnancy. *Am. J. Obst. and Gynaec.*, **3**, 648, 1953.

85. Planques J., Saint-Marc R. et Chisin E. : Insuffisance surrénale après héparinothérapie. *Ann. Méd. Légale*, **3**, 266, 1959.

86. Plaut A. : Adrenal necrosis and thrombosis in routine necropsies. *Am. J. Path.*, **31**, 93, 1955.

87. Proctor E.L. et Rawson A.J. : Adrenal cortical failure following treatment with cortisone and A.C.T.H. *Am. J. Clin. Path.*, **21**, 158, 1951.

88. Puech A., Combier C.H. et Pages A. : Surrénale sénile. *Montpellier Médical*, **1**, 6, 616, 1953.

89. Quick A.J. *The hemorrhagic diseases and the physiology of hemostasis*. Ch. C. Thomas, édit., Springfield, Illinois (P. III).

90. Quinn R.E. : Acute adrenal insuffisance and myocardial infarction. *New Engl. Med. J.*, **254**, 1068, 1956.

91. Reynolds R.M. : Adrenal hemorrhage in adults; 2 case reports. *Univ. Michig. Med. Bull.*, **21**, 129, 1955.

92. Schumacher E.E. Jr., Drake J.R. et Feenstra L.H. : Heparin and the oral anticoagulants. *Am. J. Cardiology*, **9**, 529, 1962.

93. Selye H. : The physiology and pathology of exposure to stress. *Acta Inc. Montreal*, 1950.

94. Siegel B.S., Shedd D.P., Selzerr et Mark J.B.D. : Adrenal hemorrhage in the new Born. *J.A.M.A.*, **177**, 263, 1961.

95. Spittel J.A. Jr., Owen C.A. Jr., Pascuzzi C.A. et Thomson J.H. Jr. : Evidence for abnormal blood coagulation in sudden arterial occlusion. *Circulation*, **22**, 817, 1960.

96. Stainier B. : L'hémorragie de la glande surrénale du nouveau-né. *Arch. Franç. Pédiatr.*, **17**, 210, 1960.

97. Stevers R.C. et Tomsykovsky A.J. : Hématomes des deux surrénales avec calcifications. *Am. J. Dis. Child.*, **87**, 475, 1954.

98. Supplee G.G., Bender R.C. et Kahlenberg O.J. : Interrelated vitamin requirements : Kidney damage, adrenal hemorrhage and cardiac failure correlated with inadequacy of Panthotenic acid. *Endocrinol.*, **30**, 355, 1942.

99. Taritt A. : *Accidents hémorragiques dus au traitement anticoagulant*. Thèse, Paris, 1955, nº 184.

100. Taylor G.W. : Intestinal diverticulosis, pernicious anemia, bilateral suprarenal apoplexy. *New Engl. J. Med.*, **202**, 269, 1930.

101. Tedeschi L.G. et Peabody Ch.N. : Cortical necrosis of adrenal gland. *Arch. Path.*, **73**, 6, 1962.

102. Tennent R.A. et Macnaughton M.C. : A case of acute primary suprarenal haemorrhage in pregnancy. *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, **66**, 660, 1959.

103. Thorn G.W., Goldfien A. et Nelson D.H. : The treatment of adrenal dysfunction. *Medical clinics of North America*, **40**, 1261, 1956.

104. Thorstad M.J. : Adrenal apoplexy. *Am. J. Surgery*, **55**, 44, 1942.

105. Van Cauwenberge H. et Jaques L.B. : Hemorrhagic effects of A.C.T.H. with anticoagulants. *Canada M.A.J.*, **79**, 536 1958.

105 A. VAGUE et CODACCIONI. : les poussées aigues de l'insuffisance surrénale. Revue du Praticien 595 - 1960.

106. Verdonk G.J. : Hémorragie des surrénales consécutive à l'héparinothérapie. *Méd. T. Geneesk.*, **91**, 2409, 1947.

107. Weiskotten H.G. : Fatal superficial burns and the supra renals; note on the occurrence of supra renal lesions in incomplicated fatal cases of extensive superficial burns. *J.A.M.A.*, **69**, 776, 1917.

108. Werk E.E., Sholiton L.J. et Marnell R.T.: Further studies of adrenocortical function in patients with carcinoma of the lung. *Am. J. Med.*, **34**, 192, 1963.

109. Wertheimer P. et Guichard A. : Lésions histologiques de 32 surrénales enlevées chirurgicalement pour hypertension artérielle permanente. *Lyon Chirurg.*, **44**, 15, 1959.

110. Wieckievicz E. : Obustronny wylewkrwi do nadnerczy w przebiegn zanalumiesnia serca leczonego heparyna. *Polsk. Tyz. Lek.*, **17**, 359, 1962.

111. Wilbur O.M. et Rich A.R. : Study of role of adrenocorticotropic hormone (A.C.T.H.) in tubular degeneration of adrenals. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **93**, 321, 1953.

112. Wilson D.A. et Roth D. : Adrenal apoplexy occurring during corticotrophin therapy of ulcerative colitis. *J.A.M.A.*, **152**, 230, 1953.

113. Wright H.P. : The adhesiveness of blood platelets in normal subjects with varying concentrations of anticoagulants. *J. Path. Bact.*, **53**, 225, 1941.

114. Young H. Jr., Burt R.L. et Johnston F. : Spontaneous adrenal hemorrhage in pregnancy. *Obst. Gynec.*, **19**, 440, 1962.

115. Zara M. : La cortico-surrénale sénile. *Presse Méd.*, 1961, 1953.

116. Zondek H. *Le malattie delle giandhole endocrine*. Édit. S.E.U., Rome, 1957.